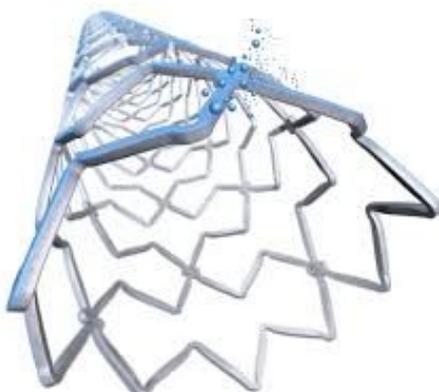




**BIOFREEDOM STENT**

<b>RAPID HTA REVIEW</b>		
<b>Numero richiesta</b>	<b>Data richiesta</b>	<b>Richiedente</b>
107	27/09/2019	Azienda USL Toscana centro (Ospedale Santa Maria Annunziata) - Emodinamica

<b>Dati generali della tecnologia in valutazione</b>		
<b>Nome commerciale</b>		
BioFreedom (DCS BioFreedom)		
<b>Nome generico</b>		
Sistema di stent coronarico ricoperto di farmaco (BA9, biolimus A9) privo di polimero e di carrier		
<b>Nome produttore</b>		
Biosensors Europe SA		
<b>Nome fornitore</b>		
Biosensors Europe SA		
<b>CND</b>	<b>Marchio CE</b>	
P0704020199 (Stent coronarici – altri)	Gennaio 2013	
<b>RDM – REF</b>	<b>Classe di rischio</b>	<b>Approvazione FDA</b>
Numerosi sulla base della misura dello stent.	III	No
<b>Campo di applicazione</b>		
Interventistica cardiologica		
<b>Paziente target</b>		
Pazienti ad alto rischio di sanguinamento sottoposti ad angioplastica coronarica.		
<b>Indicazione d'uso</b>		
Il DCS (drug coated stent) BioFreedom è indicato per incrementare il diametro del lume coronarico nel trattamento di lesioni de novo delle arterie coronarie native con un diametro di riferimento compreso tra 2,25 mm e 4,0 mm.		
<b>Principali competitor</b>		
Altri stent coronarici a cessione di farmaco, quali: <ul style="list-style-type: none"><li>- Xience (stent a cessione di sirolimus);</li><li>- Cre8 (stent polymer-free a rilascio di Amphilimus – costituito da sirolimus con un acido organico - con rivestimento in carbofilm);</li><li>- Onyx (stent a polimero durevole a cessione di zotarolimus con rivestimento in BioLink);</li><li>- Synergy (stent a polimero riassorbibile a cessione di everolimus con rivestimento Synchrony);</li><li>- Orsiro (stent a polimero riassorbibile a cessione di sirolimus con rivestimento in ProBIO).</li></ul>		

<b>Dettagli tecnologici</b>
<b>Descrizione</b>
BioFreedom, sistema di stent coronarico ricoperto di farmaco privo di polimero e di carrier è composto da due elementi chiave: 1) lo stent che contiene la molecola farmaceutica attiva BA9 (Biolimus A9) applicata alla superficie abluminale; 2) il sistema di posizionamento intracoronarico. Lo stent in acciaio inossidabile 316L espandibile tramite palloncino per applicazioni coronariche con rivestimento abluminale di farmaco BA9 è pre-montato su un sistema di posizionamento a palloncino semi-compiante a



scambio rapido.

Il sistema di posizionamento ha due marker radiopachi che sotto fluoroscopia indicano le estremità dello stent per facilitarne il corretto posizionamento.

In corrispondenza dell'estremità prossimale del sistema di posizionamento è presente un connettore luer lock femmina che si colloca al lume di gonfiaggio del palloncino.

Il filo guida si inserisce nella punta distale del catetere ed esce a 23 cm prossimali alla punta del sistema di posizionamento.

Il farmaco BA9, biolimus, è un derivato semisintetico del sirolimus con lipofilia migliorata. Il farmaco applicato sul DCS BioFreedom inibisce la proliferazione delle cellule muscolari lisce all'interno degli estremi dello stent.

**Elementi di innovazione**

BioFreedom DCS sembra più efficace di altri stent per l'utilizzo in pazienti che non possono essere sottoposti ad una terapia antiaggregante di lunga durata; tuttavia tale vantaggio non è stato ancora sufficientemente documentato.

**Evidenze cliniche ed economiche**

**Studi clinici**

Lo stent BioFreedom DCS è stato valutato in vari studi [1-8]; di questi studi, uno è controllato randomizzato verso gli stent metallici [1-2], quattro sono di confronto indiretto verso altri stent a cessione di farmaco [3-6] e tre sono studi osservazionali monobraccio [7-9]. La Tabella 1 ne riporta in sintesi i risultati.

Lo studio controllato randomizzato [1] riporta un aggiornamento a due anni di follow-up del trial LEADERS FREE pubblicato nel 2015 [2]. Ad un follow-up di due anni, lo stent Biofreedom è significativamente più efficace degli stent metallici per l'end-point primario di sicurezza e di efficacia, mentre non è significativamente diverso relativamente al sanguinamento maggiore, alla trombosi dello stent e alla mortalità.

Gli studi di confronto indiretto (verso lo stent Cre8 [3], verso gli stent ultrasottili [4] e verso i DES [5,6]) non riportano vantaggi statisticamente significativi dello stent Biofreedom rispetto ai vari comparator per i vari end-point valutati.

Tabella 1. Principali risultati degli studi che hanno valutato lo stent Biofreedom.

Pazienti	Intervento	Comparator	Outcome	Autore
Pazienti con patologia coronarica ad alto rischio di sanguinamento trattati con doppia terapia antiaggregante per un mese dopo l'angioplastica e a seguire trattati con un unico farmaco antiaggregante	Biofreedom (n=1.221)	Stent metallici (n=1.211)	End-point primario di sicurezza*	Garot et al. 2017 [1] LEADERS FREE Trial
			147 (12,6%) vs 180 (15,3%) (HR: 0,80; 95%CI: 0,64-0,99; p=0,039)	
			Rivascolarizzazione della lesione target*	
			77 (6,8%) vs 136 (12,0%) (HR: 0,54; 95% CI: 0,41-0,72; p<0,0001)	
Sanguinamento maggiore*	105 (8,9%) vs 105 (9,2%) (p=0,95)			
Mortalità per tutte le cause*	13,1% vs. 13,8%			



			(HR: 0,94; 95% CI: 0,75 to 1,17; p=0,57)	
			Mortalità per cause cardiovascolari*	
			6,6% vs 6,9% (HR: 0,94; 95% CI: 0,69 to 1,28; p=0,69)	
Pazienti con patologia coronarica trattati con doppia terapia antiaggregante per almeno un mese dopo la procedura di angioplastica	Biofreedom (n=640)	Cre8 (stent a rilascio di amphillimus) (n=640)	Fallimento della lesione target**	Chiarito et al. 2019 [3] (Propensity score analysis basata sui registri ASTUTE e RUDI-FREE)
			25 (4,0%) vs 25 (4,2%) (HR 0,98; 95%CI 0,57–1,70; p=0,66)	
			Mortalità per tutte le cause**	
			22 (3,6%) vs 17 (3,3%) (HR: 1,22 95%CI: 0,65–2,29; p=0,76)	
			Infarto miocardico**	
			12 (1,8) vs 8 (1,3) (HR 1,43; 0,59–3,43; p=0,59)	
Pazienti con stenosi coronarica in biforcazione trattati con doppia terapia antiaggregante per almeno un mese dopo la procedura di angioplastica	Biofreedom (n=562)	Stent ultrasottili (n=281)^	MACE§	D'Ascenzo et al. 2019 [4] (Propensity score analysis basata sui registri RAIN e CHANCE)
			50 (9,0%) vs 22 (8%), p=0,56	
Pazienti con patologia coronarica trattati con doppia terapia antiaggregante per almeno dodici mesi	Biofreedom (n=306)	DES a rilascio di everolimus (n=542)	MACE§§	Pepe et al. 2019 [5] (Propensity score analysis)
			27 (9,0%) vs 24 (4,5%), p=0,091	
			Infarto del miocardio§§	
			19 (6,2%) vs 12 (2,3%) p=0,111	
			Trombosi dello stent §§	
			7 (2,3%) vs 0 (0,0%), p=0,123	
Pazienti con patologia coronarica acuta trattati con	Biofreedom (n=505)	DES a rilascio di everolimus e zotarolimus	Trombosi dello stent	Kinnaird et al. 2018 [6]
			3 (0,6%) vs 47 (1,1%), p=0,418	



doppia terapia antiaggregante piastrinica per $2,9 \pm 3,9$ mesi nel gruppo del Biofreedom e per $11,3 \pm 2,4$ nel gruppo DES		(n=4.334)	Rivascolarizzazione della lesione target  16 (3,2%) vs 117 (2,7%)	
Pazienti con infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST trattati con doppia terapia antiaggregante per un anno dopo la procedura di angioplastica	Biofreedom (n=175)	-	End-point primario di sicurezza**  8 (4,6%)	Sguelgia et al. 2018 [7]
Pazienti con patologia coronarica trattati con doppia terapia antiaggregante per tre mesi dopo la procedura di angioplastica	Biofreedom (n=72)	-	End-point primario di sicurezza^^ 12 (8,4%)	Waksman et al. 2017 [8]
Pazienti con patologia coronarica ad alto rischio di sanguinamento trattati con doppia terapia antiaggregante per un mese dopo l'angioplastica e a seguire un unico farmaco antiaggregante	Biofreedom (n=89)	-	End-point primario di sicurezza&  20 (23%)	Chatzantonis et al. 2020 [9]

\*I risultati sono riferiti a due anni di follow-up; l'end-point di sicurezza comprende: la morte per cause cardiovascolari, l'infarto miocardico e la trombosi dello stent.

\*\*I risultati sono riferiti ad un anno di follow-up; l'end-point primario composito comprende la morte per cause cardiache, l'infarto miocardico e la rivascolarizzazione della lesione target.

^Sono stati usati i seguenti stent: Promus Element, Xience Alpine, Ultimaster, Synergy e Resolute Onyx.

§I risultati sono riferiti ad un anno di follow-up; l'end-point composito MACE (Major adverse cardiac events) comprende la morte per tutte le cause, l'infarto del miocardio, la rivascolarizzazione della lesione target e la trombosi dello stent.

§§I risultati sono riferiti ad un follow-up mediano di  $18,5 \pm 5,0$  mesi.

^^I risultati sono riferiti a 9 mesi di follow-up; l'end-point di sicurezza comprende la morte per cause cardiache, l'infarto del miocardio, la rivascolarizzazione della lesione target e la trombosi dello stent.

&I risultati sono riferiti ad una mediana di 203 giorni; l'end-point composito comprende il sanguinamento grave da richiedere l'ospedalizzazione, lo stroke ischemico o emorragico, la trombosi dello stent, l'infarto miocardico e la mortalità per cause cardiache.

Ricerca MEDLINE versione PubMed (sito: [www.pubmed.org](http://www.pubmed.org)) condotta il 12 Febbraio 2020 con la parola chiave: "biofreedom".

**Sperimentazioni cliniche**

Su ClinicalTrials.gov sono registrati 19 studi dei quali 9 controllati e 10 monobraccio osservazionali.



Ricerca su ClinicalTrials.gov: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=innfocus&cntry=&state=&city=&dist> (parola chiave "Biofreedom", ultimo accesso 12 Febbraio 2020).

**Linee guida**

Secondo le linee guida 2018 ESC/EACTS l'impianto dei DES di nuova generazione rappresenta il trattamento standard anche quando la duplice terapia antiaggregante non può essere proseguita oltre un mese dall'intervento di angioplastica [10].

**Analisi di costo-efficacia**

Non è disponibile alcuna analisi di costo-efficacia.

Ricerca MEDLINE versione PubMed (sito: www.pubmed.org) condotta il 12 Febbraio 2020 con la parola chiave "(cost[ti] OR economic[ti]) AND biofreedom".

**Report HTA**

Non disponibili

**Benefici attesi**

Miglioramento dell'efficacia e della sicurezza in pazienti trattati per un mese con duplice terapia antiaggregante successivamente all'intervento di angioplastica.

**Prezzo e costo terapia per paziente con previsioni annue**

Prodotto (Fabbricante)	Prezzo unitario (euro)	Costo terapia per paziente (euro)	Quantità annua (n)	Spesa annua (euro)
BioFreedom DCS (Biosensors)	515	Corrisponde al numero di stent impiantati per paziente		<b>Informazione confidenziale</b>

NOTA: il prezzo è IVA inclusa.

**Prezzo e costo terapia per paziente con le alternative terapeutiche già in uso**

Prodotto (Fabbricante)	Prezzo unitario (euro)	Costo terapia per paziente <sup>^</sup> (euro)
Xience vari modelli*	375	-
Resolute onyx*	389	-
Orsiro*	Da 371 a 458	-
Synergy*	339	-
Promus *	340	-
Cre8*	281	-
Coroflex**	135	-
Biomatrix*	311	-
Rebel **	91	--
Prokinetic Energy***	130	

NOTA: il prezzo è IVA inclusa.

\*stent coronarico a cessione di farmaco.

\*\*stent coronarico nudo.

\*\*\*stent coronarico rivestito.

<sup>^</sup>corrisponde al numero di stent impiantati per paziente.



<b>Rimborso procedura legata all'uso di Shockwave</b>			
<b>Codice ICD9-CM di diagnosi principale (descrizione)</b>	<b>Codice ICD9-CM di intervento (descrizione)</b>	<b>Codice DRG (descrizione)</b>	<b>Tariffa (euro)</b>
410 (Infarto miocardico acuto)	00.66 (Angioplastica percutanea coronarica tran-sluminale (PTCA) o aterectomia coronarica)  3607 (inserzione di stent medicati nelle arterie coronariche)	558 (nterventi sul sistema cardiovascolare per via percutanea con stent medicato senza diagnosi cardiovascolare mag)	6.434

<b>Dati riassuntivi</b>		
<b>Numero richiesta</b>	<b>Data richiesta</b>	<b>Richiedente</b>
107	27/09/2019	Azienda USL Toscana centro (Ospedale Santa Maria Annunziata) - Emodinamica
<b>Tecnologia in valutazione</b>		
Biofreedom (stent polymer-free a rilascio di farmaco BA9)		
<b>Eventuali esperti esterni coinvolti</b>		
-		
<b>Conclusioni</b>		
<p>Lo stent polymer-free a rilascio di biolimus è già in commercio da molti anni (ha ottenuto il Marchio CE nel 2013) ed è stato progettato per il trattamento di pazienti ad alto rischio di sanguinamento che necessitano di sospendere precocemente la doppia terapia antiaggregante.</p> <p>Tuttavia, solo il trial LEADERS FREE [1-2] riporta un vantaggio dello stent BioFreedom nel confronto con gli stent metallici in questa popolazione di pazienti, mentre tale stent non sembra apportare alcun beneficio aggiuntivo rispetto a vari altri comparator quali lo stent Cre8 [3], gli stent ultrasottili [4] e i tradizionali DES [5-6].</p> <p>Nelle aziende della regione Toscana, è già disponibile uno stent polymer-free (stent Cre8 a rilascio di Amphilimus) che nell'ambito di un confronto indiretto ha mostrato di essere sovrapponibile allo stent BioFreedom [3].</p> <p>Sulla base di queste considerazioni, e tenendo anche conto del fatto che BioFreedom ha un prezzo più alto di quello di Cre8 già in uso, si esprime parere sfavorevole all'acquisto dello stent BioFreedom.</p>		
<b>Data di redazione della scheda</b>		
31/03/2020		
<b>Data di revisione della scheda</b>		
-		

**BIBLIOGRAFIA**

1. Garot P, Morice MC, Tresukosol D, et al. 2-Year Outcomes of High Bleeding Risk Patients After Polymer-Free Drug-Coated Stents. J Am Coll Cardiol. 2017 Jan 17;69(2):162-171. doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.009.
2. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, et al. Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk. N Engl J Med. 2015 Nov 19;373(21):2038-47. doi: 10.1056/NEJMoa1503943.
3. Chiarito M, Sardella G, Colombo A, et al. Safety and Efficacy of Polymer-Free Drug-Eluting Stents. Circ Cardiovasc Interv. 2019 Feb;12(2):e007311. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007311.



4. D'Ascenzo F, Gaido L, Bernardi A et al. Safety and efficacy of polymer-free biolimus-eluting stents versus ultrathin stents in unprotected left main or coronary bifurcation: A propensity score analysis from the RAIN and CHANCE registries. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019 Aug 5. doi: 10.1002/ccd.28413.
5. Pepe M, Biondi-Zoccai G, Corcione N, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Polymer-Free Biolimus-Eluting Stent and Durable Polymer Everolimus-Eluting Stent in All-Coroner Patients Who Underwent Percutaneous Coronary Interventions. *Am J Cardiol.* 2019 Jul 15;124(2):195-204. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.04.015
6. Kinnaird T, Abdul F, Hailan A et al. Twelve-month outcomes of patients unsuitable for prolonged DAPT presenting with an acute coronary syndrome and treated with polymer-free biolimus A9 drug-coated stents. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2018 Dec 1;92(7):1220-1228. doi: 10.1002/ccd.27722.
7. Sgueglia GA, D'Errico F, Giofrè G, et al. Angiographic and clinical performance of polymer-free biolimus-eluting stent in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction in a metropolitan public hospital: The BESAMI MUCHO study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2018 Apr 1;91(5):851-858. doi: 10.1002/ccd.27206.
8. Waksman R, Piegari GN, Kabour A, et al. Polymer-free Biolimus A9-coated stents in the treatment of de novo coronary lesions with short DAPT: 9-month angiographic and clinical follow-up of the prospective, multicenter BioFreedom USA clinical trial. *Cardiovasc Revasc Med.* 2017 Oct - Nov;18(7):475-481. doi: 10.1016/j.carrev.2017.07.017.
9. Chatzantonis G, Chatzantonis G, Findeisen H, et al. Real-world analysis of a Biolimus A9 polymer-free drug-coated stent with very short dual antiplatelet therapy in patients at high bleeding risk. *Herz.* 2020 Jan 21. doi: 10.1007/s00059-019-04882-2.
10. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *EuroIntervention.* 2019 Feb 20;14(14):1435-1534. doi: 10.4244/EIJY19M01\_01

Copia del documento può essere scaricata dal sito Internet <http://www.regione.toscana.it/-/prodotti-hta>.

Redazione a cura del Gruppo di Lavoro Regionale Permanente sui Dispositivi Medici, Decreto n.7468 del 17-05-2018.